

38

P- 32.159

PD 1169/1257

328168

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

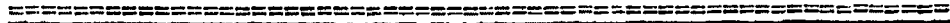
en

ESPAÑA

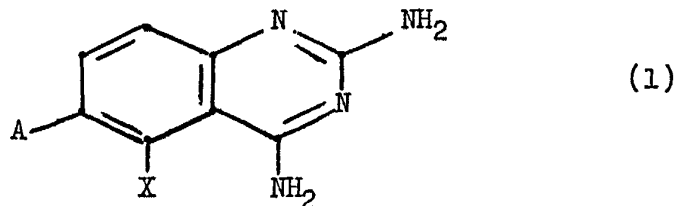
por VEINTE años

a nombre de PARKE DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR 2,4,6 TRIAMINOQUINAZOLINAS"



La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos, y a medios para producirlos. Más en particular, la invención se refiere a 2,4-diaminoquinazolininas que, en forma de base libre, tienen la fórmula:



5 y a sales de adición de ácido de ellas, donde A representa el grupo NH₂-, Ar-CH=N- o Ar-CH-N-; X es un átomo de



328168



hidrógeno o cloro, o un grupo metilo; R_1 y R_2 representan hidrógeno o alcoholo inferior (especialmente alcoholo de C_1 a C_4); y Ar significa un grupo fenilo; un grupo fenilo sustituido, tal como un grupo mono-, di- o tri-(alcoholo inferior)-fenilo, mono- o di-(halo)-fenilo, hidroxifenilo, mono-, di- o tri-(alcoxi inferior)-fenilo, carboxifenilo, carbo-(alcoxi inferior)-fenilo, nitrofenilo, aminofenilo, mono- o di-(alcoholo inferior)-aminofenilo, acetaminofenilo; un grupo naftilo; un grupo naftilo sustituido, tal como un grupo halonaftilo, hidroxinaftilo, nitronaftilo, aminonaftilo o alcoxi inferior-naftilo; o un grupo heterocíclico tal como furilo, tienilo o piridilo.

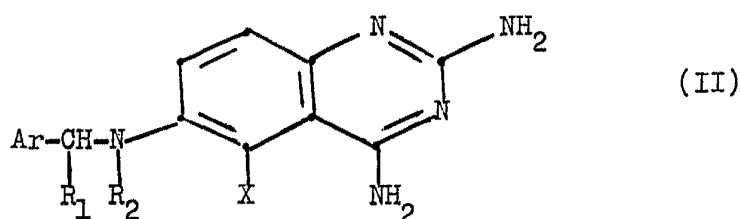
Según la invención, se preparan nuevas 2,4,6-triaminoquinazolininas (anterior fórmula I, donde A es un grupo amino y X tiene el significado antes especificado) sometiendo a reducción la correspondiente base libre o sal de adición de ácido de 2,4-diamino-6-nitroquinazolina. La reducción se puede efectuar de varias formas. Por ejemplo, se puede efectuar con sales estannosas en ácido mineral u orgánico (tal como ácido acético o clorhídrico), seguida por descomposición básica del complejo resultante; con hidrógeno gaseoso y un catalizador metálico de hidrogenación; o con medios de reducción similares. Un reactivo preferido es el cloruro estannoso en ácido clorhídrico. Las condiciones de reacción están sujetas a considerable variación. En el caso del cloruro estannoso, se usan al menos 3 moles, y preferiblemente un ligero exceso, por cada mol de nitroquinazolina, pero si se desea se pueden emplear mayores excesos. La reacción transcurre a temperatura ordinaria, preferiblemente entre aproximadamente 0 y 30°C, y ge-



neralmente se completa en un corto período, es decir, aproximadamente 1 a 10 horas. Después de la reacción, la mezcla se descompone por adición de una base tal como hidróxido sódico, el producto se aísla como base libre, o después de acidificar, como sal de adición de ácido.

Para la hidrogenación por medios catalíticos se puede usar una diversidad de condiciones y catalizadores. Son adecuadas las presiones de hidrógeno comprendidas entre la atmosférica y hasta aproximadamente 100 atm, aunque se prefieren las presiones relativamente bajas, del orden de aproximadamente 5 atm. Se emplean corrientemente temperaturas moderadas, es decir, temperaturas entre aproximadamente 25 y 100 °C. Aunque el paladio es un catalizador preferido para la hidrogenación, también se puede usar níquel Raney y catalizadores de metal noble, tal como platino, óxido de paladio y óxido de platino. La hidrogenación se efectúa en un disolvente orgánico inerte, tal como dimetilformamida o etanol.

Según otra realización de la invención, se producen compuestos amínicos sustituidos de fórmula:

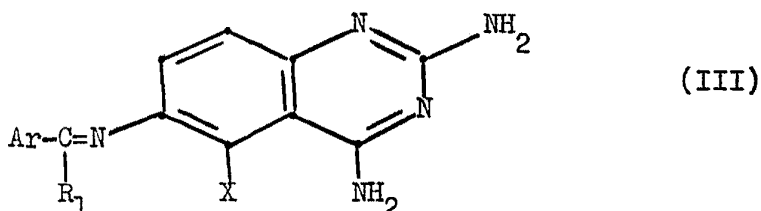


donde R_2 es hidrógeno, haciendo reaccionar un aldehído de fórmula $Ar-CHO$, o un cetal de dialcoholo inferior, de fórmula $Ar-C(\text{alcoholo inferior})_2$, con una cantidad equivalente de 2,4,6-triaminoquinazolina de fórmula I, donde A es NH_2 , en un disolvente orgánico inerte

328168



y sometiendo a reducción el compuesto de imina resultante, de fórmula:

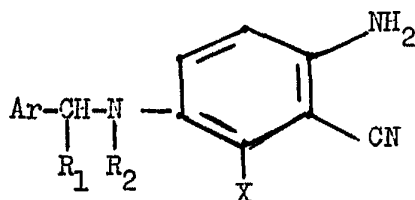


donde X, R₁ y Ar tienen el significado antes especificado. La reacción con el aldehído o cetal se puede efectuar bajo una diversidad de condiciones. Se pueden usar diversos disolventes orgánicos, o mezclas de ellos, por ejemplo alcanoles inferiores, hidrocarburos, éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano y dioxano, 2-etoxietanol, dimetilformamida y éteres alifáticos. La reacción se efectúa generalmente a la temperatura de reflujo, aproximadamente entre 35 y 150°C, y preferiblemente entre aproximadamente 60 y 120°C. A estas temperaturas, la reacción se completa corrientemente en de 0,5 a 10 horas, o en de aproximadamente 1 a 4 horas en el intervalo de temperaturas preferido. Para los fines de la invención, no es necesaria aislar el producto de imina obtenido (fórmula III), y se puede usar directamente para la reducción. La reducción se puede efectuar de diversas formas, por ejemplo mediante hidrógeno gaseoso y un catalizador metálico de hidrogenación, por reacción con un borohidruro de metal alcalino, o por otros medios similares. La hidrogenación se efectúa en un disolvente tal como etanol, dimetilformamida, tetrahidrofurano, ácido acético, tolueno, benceno, o mezclas de ellos, o en un disolvente miscible con agua, tal como etanol o 2-etoxietanol, opcio-



nalmente en mezcla con agua. Como catalizadores de hidrogenación se puede usar níquel Raney, cobalto Raney o similares, o un catalizador de metal noble tal como paladio, platino, sus óxidos, y catalizadores similares. Con un catalizador de níquel o cobalto, se usan presiones de hidrógeno de aproximadamente 30 a 100, y preferiblemente de 50 a 70 atm; y la reducción se efectúa convenientemente a temperaturas comprendidas aproximadamente entre 50 y 120°C, prefiriéndose un intervalo de 80 a 110°C. Con un catalizador de metal noble, se usa una presión de hidrógeno de aproximadamente 1 a 3 atm, efectuándose la reducción a temperatura ambiente o, si se desea, a mayor temperatura, de hasta aproximadamente 60°C. La reducción con un hidruro de metal alcalino (por ejemplo borohidruro sódico) se efectúa en un disolvente orgánico, tal como un alcohol inferior, éter, tetrahidrofurano y similares, a temperaturas comprendidas aproximadamente entre -20 y +20°C, y preferiblemente entre 0, y 10°C, usando al menos 1 mol de hidruro por cada mol del compuesto de imina. El método es para reducir compuestos que tienen sustituyentes que se han de mantener intactos, tal como un sustituyente nitro.

Según aún otra realización de la invención, los compuestos amínicos sustituidos de fórmula II se producen haciendo reaccionar el 2-aminobenzonitrilo correspondiente, de fórmula:



328168

20



con cianamida o dicianídamida; donde Ar, X, R₁ y R₂ tienen el significado antes especificado. La reacción se puede efectuar de diversas formas. Por ejemplo, la reacción se efectúa preferiblemente bajo condiciones ácidas, usándose la amida como sal de adición de ácido, o como base libre en presencia de ácido. La reacción se puede efectuar con o sin disolvente, pero preferiblemente se efectúa en un disolvente orgánico inerte, tal como éter dimetílico o éter difenílico de dietilenglicol. Las proporciones relativas de los reaccionantes pueden variar mucho, pero se prefiere usar la amida en exceso. La temperatura de reacción no es particularmente crítica, siendo generalmente adecuadas las temperaturas comprendidas entre 75 y 200°C. La reacción se completa generalmente en de 0,5 a 24 horas.

Los compuestos de base libre de la invención forman sales de adición de ácido por reacción con ácidos orgánicos e inorgánicos. Algunos ejemplos de las sales de adición de ácido de la invención, son las sales de ácido dos inorgánicos, tales como el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato y fosfato, y sales de ácido orgánico, tal como el carbonato, succinato, benzoato, acetato, citrato, malato, p-toluénsulfonato, gluconato, ascorbato, bencenosulfonato y sulfamato, así como las sales con fluoresceína y ácidos dibásicos tales como ácido metilén-bis-(hidroxinaftoico). Las sales de adición de ácido se forman convenientemente mezclando la base libre con al menos una cantidad equivalente del ácido, en un disolvente en el que sea insoluble la sal, particularmente después de enfriar, permitiendo así la recuperación de la sal deseada en fase sólida. La invención abarca en términos generales las sales ácidas. Las



sales que no son adecuadas para usos concretos, por ejemplo para usos en los que la toxicidad es un problema, son, de todas formas, útiles como productos intermedios, pudiendo convertirse fácilmente en sales ácidas no tóxicas, por me-
 5 dios conocidos por sí mismos en la técnica. Aunque para los fines de la invención son útiles tanto la forma de base libre como de sal de los productos, generalmente se prefieren las sales de la triamina y productos amínicos sustituidos (donde la A de la fórmula I es NH_2- y $\text{Ar}-\text{CH}-\text{N}-$) en
 10
$$\begin{array}{c} | \quad | \\ \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \end{array}$$
 aquellos casos en que se desea mayor estabilidad y solubilidad en agua.

Los productos de la invención poseen significativas propiedades farmacológicas, como se muestra en ensayos normalizados. En particular, las 2,4,6-triaminoquinazolin-5-sustituidas (fórmula I, donde A es NH_2- y X es cloro o metilo) poseen actividad antibacteriana. La 5-cloro-2,4,6-triaminoquinazolina y sus sales, por ejemplo, son activas in vitro frente a los organismos de la tuberculosis, Streptococcus, Proteus, Pseudomonas y Salmonella, siendo también
 20 activos frente a la infección bacteriana en el ratón. Significativamente, estos últimos productos poseen una acción sinérgica con los agentes antibacterianos de sulfonamida, frente a la infección causada por organismos gram-negativos.
 25 La 2,4,6-triaminoquinazolina (fórmula I, donde A es NH_2- y X es hidrógeno) posee tanto actividad anti-virus como actividad diurética. Los compuestos de imina de fórmula III tienen actividad anti-virus, diurética y/o antibacteriana. En general, los compuestos amínicos sustituidos de fórmula II
 30 presentan actividad antiparasitaria, antihelmíntica, anti-

328168



virus, antibacteriana y diurética. Más en particular, los compuestos amínicos sustituidos, en general, poseen una forma de acción sin igual contra ciertos parásitos de malaria que son resistentes a la pirimetamina, cloroguanidina, acridinas y similares. Además, algunos de estos últimos compuestos presentan actividad frente a la enfermedad de CHAGAS (infección de Trypanosoma cruzi) y son eficaces contra la lombriz intestinal y los agentes causantes de la amebiasis (E. Histolytica) y tricomoniasis (T. vaginalis). Por tanto, como base libre o sal de adición de ácido, en forma de dosis farmacéutica apropiada, los compuestos de 2,4,6-triaminoquinazolina de la invención tienen aplicación como agentes antibacterianos o agentes anti-virus o diuréticos. Los compuestos de imina de fórmula III son aplicables como agentes anti-virus, diuréticos y/o antibacterianos, y los compuestos amínicos sustituidos de fórmula II como agentes antiparasitarios, antihelmínticos, anti-virus, antibacterianos y/o diuréticos. Los productos son también útiles como productos intermedios para la producción de otros compuestos orgánicos.

Se apreciará que, para uso clínico, los compuestos farmacológicamente activos de la invención se pueden integrar, según técnicas farmacéuticas bien conocidas, en composiciones que tienen como ingrediente activo esencial un compuesto de 2,4,6-triaminoquinazolina de la anterior fórmula I, o una sal de adición de ácido del mismo. Las composiciones contendrán generalmente, en asociación con el ingrediente activo, uno o más diluyentes y/o excipientes farmacéuticos, de la clase normalmente usada en la producción de medicamentos listos para su uso. Si se desea, las composi-



20 JUN 1968

5 ciones se pueden constituir en forma de unidades de dosis adecuadas para la forma concreta de administración, siendo la cantidad de ingrediente activo en cada unidad de dosis tal que se requieran uno o más unidades para cada administración terapéutica. La unidad de dosis puede existir, por ejemplo, en forma de tableta, píldora, sello, polvo empaquetado o polvo encapsulado, para administración oral, o en forma de solución o suspensión inyectable estéril, contenida en una ampolla, para administración parenteral.

10 La invención se ilustra con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

15 a) Se añade 2,4-diamino-6-nitroquinazolina (52,5 g) con enfriamiento y agitación, a una solución de cloruro estannoso dihidrato (190 g) en 1 litro de ácido clorhídrico concentrado, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 20°C y luego durante 2 horas a 0°C, tras lo cual se recoge el producto sólido (complejo de estannícloruro) que se ha separado, se lava sucesivamente con ácido clorhídrico concentrado y éter, se seca, y se disuelve en agua caliente (300 ml). Se añade a la solución caliente una solución de hidróxido sódico (75 g) en agua (150 ml), y por enfriamiento se recoge el producto deseado, 2,4,6-triaminoquinazolina, 20 que se separa; p.f., tras descoloración con carbón y recristalización con agua, 255-257°C. Las sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato, sulfamato y p-toluénsulfonato, se pueden preparar a partir de la base libre, tratando una solución de la base libre en éter con un equivalente del ácido correspondiente. 25 30

328168



b) Se hidrogena 2,4-diamino-6-nitroquinazolina (1,03 partes en peso) en forma de suspensión en dimetilformamida (25 partes en volumen), a temperatura y presión ordinarias, usando carbón orgánico paladiado al 10%. Tras absorción de la cantidad teórica de hidrógeno (30 min), se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado, hasta poco volumen, por eliminación de disolvente. El producto residual, 2,4,6-triaminoquinazolina, se purifica por cristalización con agua; p.f., 255-258°C. También se puede obtener el producto, con buen rendimiento, por el mismo método, pero usando mayor temperatura (100°C) y presión (55 atm) para la hidrogenación.

El material de partida de los anteriores apartados a) y b), 2,4-diamino-6-nitroquinazolina, se puede preparar por nitración de 2,4-diaminoquinazolina, según la siguiente descripción: una solución de 2,4-diaminoquinazolina (30 g) en agua (900 ml) se trata a 95°C con ácido nítrico concentrado (60 ml). Después de enfriar, se recoge la resultante sal, nitrato, se lava con agua y se seca. La sal nitrato (37,2 g) se añade en pequeñas porciones, con agitación, a una mezcla de ácido nítrico fumante (186 ml, densidad 1,5) y ácido sulfúrico concentrado (186 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agita la mezcla durante 15 min, en frío, y luego se deja calentar hasta 20°C, en un período de 1 hora. La solución transparente resultante se añade a hielo (2 kg), y la mezcla se ajusta a un pH de 7 a 8, por adición de amoníaco acuoso concentrado, manteniendo la mezcla a baja temperatura por adición de la cantidad necesaria de hielo. El producto sólido, 2,4-diamino-6-nitroquinazolina, se recoge y se lava con agua. La sal acetato se obtiene por recristalización del producto con ácido acético

328168



glacial; p.f. mayor de 350°C.

Ejemplo 2

5 a) El material de partida, 2,4-diamino-5-cloro-6-nitroquinazolina (22,1 g) se añade, a menos de 30°C, a una solución agitada de 65 g de cloruro estannoso dihidrato en 350 ml de ácido clorhídrico concentrado y 92 ml de ácido acético, y la mezcla se agita durante 18 horas a 20°C. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con cantidades mínimas de ácido clorhídrico concentrado y agua, y
10 luego se suspende en agua de hielo. La mezcla se hace básica con hidróxido sódico acuoso al 40%, al tiempo que se añade hielo para mantener la temperatura a menos de 40°C. La base libre sólida producida, 2,4,6-triamino-5-cloroquinazolina monohidrato, se recoge, se lava con agua y se seca; p.f.
15 200-203°C tras recristalización con agua, después de tratamiento con carbón orgánico. Las sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato, sulfamato y p-toluénsulfonato se preparan a partir de la base libre, tratando una solución de la base libre en éter, con un equivalente del ácido correspondiente.

20 b) El material de partida para el anterior apartado a) se puede preparar a partir de materiales conocidos, por el siguiente método: una mezcla de 37 g de 6-cloroantranilónitrilo y 34,3 g de diclorhidrato de cianamida en 240 ml de éter dimetílico de dietilenglicol se agita y calienta a
25 145-150°C durante 2,5 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 700 ml de éter, y el producto crudo precipitado, clorhidrato de 2,4-diamino-5-cloroquinazolina, se recoge y pulveriza. El producto crudo se agita con 2,5 litros de agua hirviente; la mezcla se hace básica con amoníaco acuoso, se
30 trata con carbón orgánico y se filtra. El filtrado caliente

328168

20



se enfría, y el producto cristalino, 2,4-diamino-5-cloroquinazolina, se separa por filtración. Tras recristalización con agua, el producto funde a 183-185°C. A una mezcla agitada de 270 ml de ácido nítrico fumante ($d = 1,5$) y
5 270 ml de ácido sulfúrico concentrado, se añaden, por porciones, durante un período de 2,5 horas, 50 g de 2,4-diamino-5-cloroquinazolina, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20°C. La solución resultante se deja reposar durante 18 horas, luego se vierte sobre 3 kg de hielo machacado.
10 La mezcla se hace básica con amoníaco acuoso ($d = 0,880$) mientras se añade hielo para mantener la temperatura a menos de 40°C. El producto que se separa, 2,4-diamino-5-cloro-6-nitroquinazolina, se recoge, se lava con agua y se seca.

Ejemplo 3

15 a) Una mezcla de 2,4-diamino-5-metil-6-nitroquinazolina, sal acetato (9,0 g), 500 ml de etanol, 1,0 g de paladio al 10% sobre carbón orgánico, se agita con hidrógeno a presión atmosférica y 45°C, hasta que cesa la captación de hidrógeno. Se filtra la mezcla, y el filtrado se concentra
20 hasta un volumen de 50 ml, y se enfría, para cristalizar el producto, base libre, 2,4,6-triamino-5-metilquinazolina; p.f. 220-222°C. Las sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato, sulfamato y p-toluénsulfonato se preparan a partir de la base libre, tratando una solución en éter de la base libre con un
25 equivalente del ácido correspondiente.

b) El material de partida para el anterior apartado a) se puede preparar por el siguiente método ilustrativo: se añade 6-cloro-o-toluenonitrilo (60 g), en porciones, con agitación, en frío (-15 a -10°C) a ácido nítrico fumante (300 ml
30 densidad = 1,5). Se deja reposar la mezcla durante 24 horas

328168



a temperatura ambiente, y luego se añade, con agitación, a 4,5 litros de agua de hielo. El sólido que se separa, 6-cloro-3-nitro-o-toluenonitrilo, se recoge y cristaliza con etanol acuoso; p.f., 75-80°C. Una mezcla de 20 g de este último producto, 38 g de carbonato de guanidina, y 1,0 litros de 2-etoxietanol, se calienta a reflujo durante 3,5 horas. La solución se evapora a presión reducida, y el residuo se tritura con 200 ml de agua. La 2,4-diamino-5-metil-6-nitroquinazolina cruda se recoge por filtración, y se disuelve en 200 ml de ácido acético acuoso al 80%, caliente. La solución se filtra, se diluye con 30 ml de amoníaco acuoso 6N, y se enfría, para cristalizar la sal acetato de 2,4-diamino-5-metil-6-nitroquinazolina; p.f., 288°C, con descomposición.

Ejemplo 4

Se tratan juntos a reflujo 2,4,6-triaminoquinazolina (3,5 g) y benzaldehído (2,12g), en etanol (40 ml), durante 2 horas. Se enfría la mezcla de reacción, y el producto resultante, 2,4-diamino-6-bencilidénaminoquinazolina, se recoge y recrystaliza con etanol; p.f., 222°C.

Por el mismo método, se pueden preparar otros productos de condensación similares, partiendo de cantidades proporcionadas de 2,4,6-triaminoquinazolina y el aldehído respectivo, como sigue:

328168

20



	<u>Aldehido</u>	<u>2,4-diaminoquinazolina producida</u>	<u>p.f. °C</u>
	p-toluenoaldehido	6-(p-metilbencilidénamino)	273
	o-toluenoaldehido	6-(o-metilbencilidénamino)	224-227
	2-naftaldehido	6- \sphericalangle (2-naftilmetilén)-amino \sphericalangle	244-247
5	furfuraldehido	6- \sphericalangle (2-furfurilidén)-amino \sphericalangle	238-240 (desc.)
	2-piridinocarbo- xaldehido	6- \sphericalangle (2-piridilmetilén)-amino \sphericalangle	239
	4-piridinocarbo- xaldehido	6- \sphericalangle (4-piridilmetilén)-amino \sphericalangle	317-319

10 Análogamente, el mismo método, reemplazando el benzaldehido por una cantidad equivalente desalicilaldehido, o de m- o p-hidroxibenzaldehido, proporciona como producto el respectivo alfa- \sphericalangle (2,4-diamino-6-quinazolinil)-imino \sphericalangle -o-, m- o p-cresol.

15

Ejemplo 5

Se tratan juntos a reflujo, bajo un separador de agua, durante 6 horas, 2,4,6-triaminoquinazolina (11,8 g), 2,4,6-trimetilbenzaldehido (10 g), dimetilformamida (150 ml) y benceno (150 ml). Después de enfriar se filtra la mezcla
20 de reacción, y el filtrado se evapora hasta un volumen pequeño (aproximadamente 25 ml). El producto residual, 2,4-diamino-6-(2,4,6-trimetilbencilidénamino)-quinazolina, se puede purificar por recristalización con etanol acuoso (50%); p.f., 264°C.

25

Usando el mismo método se pueden preparar otros productos similares, partiendo de cantidades proporcionadas de 2,4,6-triaminoquinazolina y el aldehido respectivo, como sigue:



<u>Aldehido</u>	<u>2,4-diaminoquinazolina producida</u>	<u>p.f., °C</u>
p-fluorobenzaldehido	6-(p-fluorobencilidénamino)	257-259
o-clorobenzaldehido	6-(o-clorobencilidénamino)	260-261
5 m-clorobenzaldehido	6-(m-clorobencilidénamino)	239-240
2,4-diclorobenzaldehido	6-(2,4-diclorobencilidénamino)	259-261
3,4-diclorobenzaldehido	6-(3,4-diclorobencilidénamino)	258

Ejemplo 6

10 Se tratan juntos a reflujo 2,4,6-triaminoquinazolina (3,5 g) y p-clorobenzaldehido (2,81 g), en 2-etoxietanol (40 ml) durante 2 horas. Se enfría la mezcla y se añade agua (20 ml), con lo que el producto, 2,4-diamino-6-(p-clorobencilidénamino)-quinazolina, se separa y se recoge; p.f.,

15 280-282°C, tras recristalización con etanol al 75%. Si en este método se reemplaza el p-clorobenzaldehido por m-metoxibenzaldehido, el producto resultante es 2,4-diamino-6-(m-metoxibencilidénamino)-quinazolina, p.f. 223-225°C. Análogamente, cuando en este método se reemplaza el p-clorobenzaldehido

20 por p-dimetilaminobenzaldehido (2,98 g), el producto, al enfriar y añadir etanol es 2,4-diamino-6-(p-dimetilaminobencilidénamino)-quinazolina, p.f. 288-290°C, análogamente, cuando se reemplaza el p-clorobenzaldehido por p-metilaminobenzaldehido, el producto es 2,4-diamino-6-(p-metilaminobencilidénamino)-quinazolina.

25

Ejemplo 7

Una solución de 2,4,6-triaminoquinazolina (7 g) y anisaldehido (5,45 g) en dimetilformamida caliente (70 ml) se trata con benceno (70 ml) a 80°C. La mezcla se calienta bajo

30 un separador de agua, durante 2 horas, y luego se concentra

328168



hasta un volumen de 80 ml, por evaporación del disolvente. El producto residual obtenido en forma de sólido, 2,4-diamino-6-(p-metoxibencilidénamino)-quinazolina, funde a 240-241°C. Cuando en este método se reemplaza el anisaldehido por p-etoxibenzaldehido, 3,4,5-trimetoxibenzaldehido o 4-acetaminobenzaldehido, los respectivos productos obtenidos son 2,4-diamino-6-(p-etoxibencilidénamino)-quinazolina o 2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (2,4\text{-diamino-6-quinazolinil})\text{-imino} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -p-acetotoluidina.

Ejemplo 8

10 Se calientan a reflujo durante 2 horas 2,4,6-triaminoquinazolina (5,25 g) y p-carbetoxibenzaldehido (5,34g) en etanol (40 ml). Después de enfriar la mezcla de reacción, el producto deseado, éster etílico del ácido alfa- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (2,4\text{-diamino-6-quinazolinil})\text{-imino} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -p-toluico, se recoge en forma sólida y se recristaliza con 2-etoxietanol acuoso; p.f., 15 248-249°C. El ácido libre se obtiene tratando a reflujo el producto (4,13 g) con hidróxido sódico 2N (65 ml), durante 0,5 horas, y acidificando la solución resultante con ácido acético, hasta un pH 6. El ácido libre producido, ácido alfa- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (2,4\text{-diamino-6-quinazolinil})\text{-imino} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -p-toluico, se recoge y purifica por disolución en álcali diluido y reprecipitación con ácido acético.

Ejemplo 9

25 Se tratan juntos a reflujo durante 2 horas 2,4,6-triaminoquinazolina (3,5 g) y o-nitrobenzaldehido (3,02 g) en ácido acético (60 ml). Tras enfriar, el producto sólido que se separa, acetato de 2,4-diamino-6-(o-nitrobencilidénamino)-quinazolina, se recoge y recristaliza con agua, en forma de hemihidrato; p.f., 220-222°C (desc.)

30

Ejemplo 10



a) Una solución de 14 g de 2,4,6-triaminoquinazolina y 15,5 g de acetofenonadietilcetal, en 80 ml de éter dimetílico de dietilénglicol, se calienta a reflujo durante 4,5 horas, separándose etanol (8 ml) por destilación durante este período. La solución se filtra y se enfría, se añaden 80 ml de éter, y el producto que se separa, 2,4-diamino-6- \sphericalangle (alfa-metilbencilidén)-amino \sphericalangle -quinazolina, se recoge; p.f. 219-221°C tras recristalización con etanol. Una suspensión de 9,15 g del producto en etanol (300 ml) se hidrogena durante 8 horas a 40°C, con catalizador de óxido de platino. La mezcla se filtra para separar el catalizador, y se evapora hasta 60 ml a presión reducida, y se diluye con agua (150 ml), dando el producto, 2,4-diamino-6- \sphericalangle (alfa-metilbencil)-amino \sphericalangle -quinazolina; p.f. (hemihidrato), 200-202°C, tras cristalización con etanol acuoso (50%). La sal monoclorhidrato se prepara a partir de la base libre y 1 equivalente de ácido clorhídrico, en etanol acuoso, seguido por concentración y enfriamiento.

Por el mismo método se pueden preparar otros productos parecidos de base libre y sal ácida, partiendo de cantidades proporcionadas de 2,4,6-triaminoquinazolina y el dimetil- o dietilcetal de las siguientes cetonas:

<u>Cetona</u>	<u>2,4-diaminoquinazolina producida</u>
Fenilbutilcetona	6- \sphericalangle (alfa-butilbencil)-amino \sphericalangle
25 m-clorofeniletilcetona	6- \sphericalangle (m-cloro-alfa-etilbencil)-amino \sphericalangle
3,4-dimetoxifenilmetilcetona	6- \sphericalangle (3,4-dimetoxi-alfa-metilbencil)-amino \sphericalangle
p- hidroxiacetofenona	6- \sphericalangle (p-hidroxi-alfa-metilbencil)-amino \sphericalangle

328168

20 JUN



Ejemplo 11

Una solución de 2,5 g de 2,4,6-triamino-5-metilquinazolina y 2,33 g de 3,4-diclorobenzaldehído, en 20 ml de 2-etoxietanol, se calienta a reflujo durante 3 horas. Luego se hidrogena la mezcla en etanol (600 ml), a 100°C, con una presión de hidrógeno de 65 atm, usando catalizador de níquel Raney. Se enfría la mezcla, se filtra para separar el catalizador, y se evapora a presión reducida, dando el producto base libre, 2,4-diamino-6- \sphericalangle (3,4-diclorobencil)-amino \sphericalangle -5-metilquinazolina. La base libre se disuelve en etanol, y la solución se trata con 1 equivalente de ácido clorhídrico. Al diluir con agua y enfriar, se obtiene la sal monohidratada; p.f., 287-290°C.

Por el mismo método se pueden preparar otras bases libres y sales de adición de ácido parecidas, partiendo de cantidades proporcionadas de quinazolina y el respectivo aldehído o cetal de partida, como sigue:

Material de partida	2,4-diamino-5-metilquinazolina producida
2,4,6-trimetilbutiروفeno nadiemtilcetal	6- \sphericalangle (alfa-propil-2,4,6-trimetilbencil)-amino \sphericalangle
Benzaldehído	6-(bencilamino); p.f., 191-195°C
2-naftaldehído	6-(2-naftilmetilamino)
2,4-diclorobenzaldehído	6- \sphericalangle (2,4-diclorobencil)-amino \sphericalangle
o-clorobenzaldehído	6- \sphericalangle (o-clorobencil)-amino \sphericalangle
m-carbetoxibenzaldehído	6- \sphericalangle (m-carbetoxibencil)-amino \sphericalangle
o-carboxibenzaldehído	6- \sphericalangle (o-carboxibencil)-amino \sphericalangle
Anisalaldehído	6- \sphericalangle (p-metoxibencil)-amino \sphericalangle
2-piridinocarboxaldehído	6- \sphericalangle (2-piridilmetil)-amino \sphericalangle
p-dimetilaminobenzaldehído	6- \sphericalangle (p-dimetilaminobencil)-amino \sphericalangle
Furfural	6- \sphericalangle (2-furfurilmetil)-amino \sphericalangle

328168



	p-acetaminobenzaldehido	6- \int (p-acetaminobencilmetil)-amino \int
	2-hidroxi-1-naftaldehido	6- \int (2-hidroxi-1-naftilmetil)-amino \int
	2-amino-1-naftaldehido	6- \int (2-amino-1-naftilmetil)-amino \int
5	2-metoxi-1-naftaldehido	6- \int (2-metoxi-1-naftilmetil)-amino \int

Ejemplo 12

a) Se prepara una solución de 2,4-diamino-6-bencilidénaminoquinazolina, tratando juntos a reflujo 2,4,6-Triaminoquinazolina (3,5 partes en peso), benzaldehido (2,12 partes en peso) en 2-etoxietanol (40 partes en volúmen), durante 1 hora. Se añade etanol (40 partes en volúmen) a la solución enfriada, y la mezcla se hidrogena durante 2 horas a temperatura de 100-110°C y presión de hidrógeno de aproximadamente 50 atm, usando catalizador de níquel Raney. La mezcla se enfría, se filtra y se concentra por evaporación hasta 12,5 partes en volúmen. Se añaden agua y etanol (25 y 6,25 partes en volúmen) y se deja reposar la mezcla al frío. El producto deseado que se separa, 2,4-diamino-6-bencilaminoquinazolina, se recoge y cristaliza con etanol al 40%, p.f. 218-220°C.

De la misma forma se pueden preparar otros compuestos bencilamínicos, partiendo de la triaminoquinazolina y aldehidos correspondientes, como sigue:

25	<u>Aldehido</u>	<u>2,4-diaminoquinazolina producida</u>	<u>p.f., °C</u>
	o-clorobenzaldehido	6-(o-clorobencilamino)	217-219
	salicilaldehido	6-(o-hidroxibencilamino)	190-200
	m-hidroxibenzaldehido	6-(m-hidroxibencilamino)	135-140

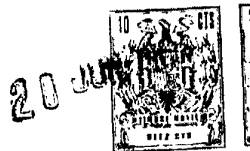
328168

20 JUL 1958



b) Como alternativa al método del apartado a), se preparó de la misma forma una solución de 2,4-diamino-6-bencilidénaminoquinazolina, salvo en que se usó etanol en vez de 2-etoxietanol, y la solución se trató a reflujo durante 2 horas, en vez de 1 hora. Luego se hidrogena la solución a 45°C, a 1 atm de hidrógeno gaseoso, usando catalizador de carbón orgánico paladiado al 10%. Se añade agua (40 partes de volúmen), y la mezcla se filtra mientras hierve, tras lo cual se separa por enfriamiento el producto 2,4-diamino-6-bencilaminoquinazolina; p.f., 217-219°C. El mismo método, partiendo de una cantidad equivalente de p-toluenoaldehído, en vez de benzaldehído, proporciona 2,4-diamino-6-(p-metilbencilamino)-quinazolina; p.f., 200-201°C.

c) Como otra alternativa, una solución de 2,4-diamino-6-bencilidénaminoquinazolina, preparada como en el apartado b), se trata con una solución de borohidruro sódico (2,28 g) en metanol helado (30 ml). Después de media hora, la mezcla se calienta a ebullición, y se deja enfriar. Se separa la 2,4-diamino-6-bencilaminoquinazolina, que se recoge y cristaliza con etanol acuoso; p.f., 217°C. La sal clorhidrato se prepara cristalizando la base libre con agua que contiene 1 equivalente de ácido clorhídrico: p.f., 298-300°C. La cristalización de la base con agua que contiene 2,2 equivalentes de ácido fórmico proporciona la sal monoformiato, en forma de monohidrato; p.f., 208-210°C. La sal con ácido pamoico -ácido 4,4'-metilén-bis-(3-hidroxi-2-naftoico)- se prepara disolviendo la base libre (4,45 g) y el ácido (3,27 g) en etanol caliente al 96% (0,5 litros) y recogiendo el producto que se separa: sal de 2,4-diamino-6-bencilaminoquinazolina con medio peso fórmula de ácido pamoico, que cristaliza con



1 mol de agua y 0,5 moles de etanol; p.f., 189-190°C.

Ejemplo 13

Se hidrogena 2,4-diamino-6-(2,4,6-trimetilbencilidénamino)-quinazolina (11,8 g) en etanol (200 ml) durante
 5 aproximadamente 2 horas, bajo 60 atm de hidrógeno, a temperatura de 110°C, usando catalizador de níquel Raney. Se enfría y filtra la mezcla, se separa el disolvente por evaporación, y se añade agua (100 ml) al residuo. El producto sólido, 2,4-diamino-6-(2,4,6-trimetilbencilamino)-quinazoli-
 10 na, se recoge y recristaliza con etanol; p.f., 248-249°C.

De la misma forma se pueden preparar otros compuestos bencilamínicos sustituidos, partiendo de los corrientes compuestos bencilidénamicos sustituidos que, a su vez, se pueden preparar a partir de los correspondientes benzaldehidos sustituidos, por condensación con 2,4,6-triaminoquinazolina, como en el Ejemplo 5. En la tabla siguiente se ilustran
 15 tales otros compuestos bencilamínicos sustituidos, identificados con referencia al grupo Ar de la anterior fórmula I.

	<u>Ar</u>	<u>p.f., °C</u>
20	o-metilfenilo	217
	m-metilfenilo	193
	p-hidroxifenilo	198-200
	m-clorofenilo	176-178
	p-clorofenilo	205-207
25	p-bromofenilo	197-203
	p-fluorofenilo	210-214
	2,4-diclorofenilo	243-247
	2,4-diclorofenilo (monoacetato dihidrato)	230-233
	3,4-diclorofenilo	240-243
	m-metoxifenilo	186-189
30	p-metoxifenilo	215-216

328168



3,4,5-trimetoxifenilo	201-203
p-etoxifenilo	242-244
p-dimetilaminofenilo	223-225
4-acetaminofenilo	256

5 Ejemplo 14

Se hidrogena el éster etílico de ácido alfa- ζ (2,4-diamino-6-quinazolinil)-imino- γ -p-toluico (13,2 g) en etanol (300 ml), a 150 atm de hidrógeno gaseoso, a 110°C, durante 5 horas, usando catalizador de níquel Raney. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye hasta 600 ml con etanol, y el producto diluido se calienta, y se filtra en caliente. El producto que se separa al enfriar, éster etílico del ácido alfa- ζ (2,4-diamino-6-quinazolinil)-amino- γ -p-toluico, se recoge en forma cristalina; p.f., 229-230°C.

15 El ácido libre correspondiente se obtiene por hidrólisis alcalina del productos éster; el ácido no tiene punto de fusión característico.

Ejemplo 15

Se hidrogena 2,4-diamino-6- ζ (2-naftilmetilén)-amino- γ -quinazolina (15,2) en etanol (700 ml), a 110°C y 60 atm de presión de hidrógeno, durante 3 horas, usando catalizador de níquel Raney. La mezcla de reacción se filtra en caliente, y el producto sólido se aísla por adición de agua (200 ml) y enfriamiento. El producto es 2,4-diamino-6- ζ (2-naftilmetil)-amino- γ -quinazolina; p.f., 242°C. De la misma forma, partiendo de cantidades equivalente de los correspondientes compuestos de 2-furfurilideno y 2- y 4-piridilmetileno, en vez del anterior compuesto de 2-naftilmetileno, se obtienen las correspondientes 6- ζ (2-furfuril)-, (2-piridilmetil)- y (4-piridilmetil)-amino- γ -2,4-diaminoquinazolininas, que funden, res-

20

25

30



pectivamente, a 215-216°C, 256°C, y 284-288°C, tras recri-
 talización con etanol al 50%. Por el mismo método, reempla-
 zando el material de partida de 2-naftilmetileno por una can-
 tidad equivalente del correspondiente material de partida
 5 de 1-naftilmetileno, o por sus derivados de 2-metil-, 2,3-di-
 metil-, 2,6-dimetil- y 4,7-dimetil-1-naftileno (obtenidos
 por el método del Ejemplo 4, usando 2,4,6-triaminoquinazoli-
 na y el correspondiente 1-naftilaldehído), se obtiene lo si-
 guiente:

- 10 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{l} \text{(1-naftilmetil)-amino} \\ \text{7-quinazolina} \end{array} \right]$
 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{l} \text{(2-metil-1-naftilmetil)-amino} \\ \text{7-quinazolina} \end{array} \right]$
 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{l} \text{(2,3-dimetil-1-naftilmetil)-amino} \\ \text{7-quinazolina} \end{array} \right]$
 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{l} \text{(2,6-dimetil-1-naftilmetil)-amino} \\ \text{7-quinazolina} \end{array} \right]$
 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{l} \text{(4,7-dimetil-1-naftilmetil)-amino} \\ \text{7-quinazolina} \end{array} \right]$

15 También por el mismo método, reemplazando el mate-
 rial de partida de 2-naftilmetileno por una cantidad equiva-
 lente de un material correspondiente de partida de naftilme-
 tileno halo-, hidroxil- o alcoxi-sustituído (obtenido por
 condensación del aldehído apropiado, de los relacionados a
 20 continuación, con 2,4,6-triaminoquinazolina, según el méto-
 do del siguiente Ejemplo 16a), se producen los siguientes pro-
 ductos:

	<u>Aldehído, Ar-CHO</u>	<u>2,4-diamino-6-$\left[\begin{array}{l} \text{(naftilmetilo sus-} \\ \text{tituido)-amino} \\ \text{7-quinazolina} \end{array} \right]$</u>
25	2-cloro-1-naftaldehído	2-cloro-1-naftilmetilo
	1-bromo-2-naftaldehído	1-bromo-2-naftilmetilo
	3-cloro-2-naftaldehído	3-cloro-2-naftilmetilo
	4-bromo-1-naftaldehído	4-bromo-1-naftilmetilo
	5-bromo-1-naftaldehído	5-bromo-1-naftilmetilo
30	5-bromo-2-naftaldehído	5-bromo-2-naftilmetilo

328168



	2-hidroxil-1-naftaldehido	2-hidroxil-1-naftilmetilo
	4-hidroxil-1-naftaldehido	4-hidroxil-1-naftalmetilo
	1-hidroxil-2-naftaldehido	1-hidroxil-2-naftilmetilo
	3-hidroxil-2-naftaldehido	3-hidroxil-2-naftilmetilo
5	4-hidroxil-2-naftaldehido	4-hidroxil-2-naftilmetilo
	2-metoxil-1-naftaldehido	2-metoxil-1-naftilmetilo
	2-etoxil-1-naftaldehido	2-etoxil-1-naftilmetilo
	3-metoxil-1-naftaldehido	3-metoxil-1-naftilmetilo
	4-metoxil-1-naftaldehido	4-metoxil-1-naftilmetilo
10	4-etoxil-1-naftaldehido	4-etoxil-1-naftilmetilo

Ejemplo 16

a) 2,4,6-triaminoquinazolina (17,5 g) y 1-nitro-2-naftaldehido (20,1 g) en ácido acético (750 ml) durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción y el producto, 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (1-nitro-2-naftilmetilén)-amino $\left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -quinazolina, que se separa en forma sólida, se recoge por filtración. Reemplazando el material de partida de naftaldehido por una cantidad equivalente de p-nitrobenzaldehido, se obtiene por este método 2,4-diamino-6-(p-nitrobencilidénamino)-quinazolina.

b) El producto de naftilmetileno de a) se disuelven en dimetilformamida (300 ml), y la solución se trata con una solución fría de borohidruro sódico (11,4 g) en metanol (150 ml). Después de 0,5 horas, la mezcla se calienta a 80°C y se deja enfriar. El producto sólido que se separa, 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (1-nitro-2-naftilmetil)-amino $\left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -quinazolina, se recoge por filtración y se seca. Los correspondientes isómeros de 4-, 5- y 8-nitro-1-naftilmetilo se preparan por un método que es igual a este ejemplo en todo, salvo en que el material de partida de 1-nitro-2-naftaldehido es reemplazado por una cantidad equivalente del correspondiente 4-, 5- u 8-nitro-1-



-naftilmetilo se preparan por un método que es igual a este ejemplo en todo, salvo en que el material de partida de 1-nitro-2-naftaldehido es reemplazado por una cantidad equivalente del correspondiente 4-, 5- u 8-nitro-1-naftaldehido, respectivamente; análogamente, si se reemplaza por una cantidad equivalente de p-nitrobenzaldehido, se obtiene el producto 2,4-diamino-6-(p-nitrobenzilamino)-quinazolina.

c) Se disuelve en dimetilformamida (300 ml) 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{l} \text{1-nitro-2-naftilmetilén) - amino} \\ \text{7} \end{array} \right]$ -quinazolina (30 g) preparada como antes en a), y la solución se hidrogena durante 6 horas a 110°C bajo 60 atm de presión de hidrógeno, usando catalizador de níquel Raney. La mezcla se filtra en caliente y el filtrado se concentra y luego se diluye con un volumen igual de agua. El producto que se separa, 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{l} \text{1-amino-2-naftilmetil) - amino} \\ \text{7} \end{array} \right]$ -quinazolina, se recoge y se seca. Los correspondientes isómeros de 4-, 5- y 8-amino-1-naftilmetilo, se pueden preparar por este mismo método, usando como material de partida los correspondientes isómeros de 4-, 5- y 8-nitro-1-naftilmetileno, que se pueden obtener por el método del apartado a), partiendo de 4-, 5- y 8-nitro-1-naftaldehido, respectivamente; análogamente, cuando el material de partida es p-nitrobenzaldehido, el producto obtenido actuando según a) y c) es 2,4-diamino-6-(p-aminobencilamino)-quinazolina.

25

Ejemplo 17

a) Una mezcla de 5,12 g del material de partida, 2-amino-5- $\left[\begin{array}{l} \text{N-bencil-N-metil) - amino} \\ \text{7} \end{array} \right]$ -benzocitrilo, se mezcla íntimamente con 1,82 g de dicianídiamida, y se trata con ácido clorhídrico 2N (10,9 ml). La mezcla se calienta durante 10 horas a 100°C, en un matraz herméticamente cerrado, con

30

328168



agitación frecuente al principio, y luego se enfría a 0°C y se recoge el producto sólido. El producto, clorhidrato de 2,4-diamino-6-(bencilmetilamino)-quinazolina monohidrato, se purifica por recristalización con etanol hirviente; p.f., 289-290°C.

Por el mismo método se preparan otros compuestos de bencilamina usando una cantidad proporcionada del 2-aminobenzonitrilo adecuado, como sigue
Monoclorhidrato de 2,4-diamino-6-(bencilmetilamino)-quinazolina monohidrato; p.f., 290-292°C.

2,4-diamino-6-[(alfa-metilbencil), metilamino]-quinazolina
2,4-diamino-6-[(3,4-dicloro-alfa-metilbencil)-metilamino]-quinazolina

2,4-diamino-5-metil-6-(bencilamino)-quinazolina

b) Se prepara el material de partida para el anterior apartado a), usando, en lo que es un método general, el 2-nitrobenzonitrilo y arilamina apropiados, como sigue: se trata a reflujo durante 4 horas 5-cloro-2-nitrobenzonitrilo (11,0 g) y N-metilbencilamina (14,5 g) en 2-etoxietanol (90 ml). Tras evaporar el disolvente, se añade ácido clorhídrico diluido (300 ml) a 50°C. El producto sólido, 5-[(N-bencil-N-metil)-amino]-2-nitrobenzonitrilo, se recoge (p.f., 132-135°C), y 7,55 g se añaden lentamente, con agitación, a una solución de cloruro estannoso dihidrato (21,1 g) en ácido clorhídrico concentrado (65 ml), a menos de 30°C. Tras 3 horas, la solución transparente se añade gota a gota a hidróxido sódico (71 g) en agua (71 ml) que contiene hielo, para mantener la temperatura a menos de 0°C. El producto resultante que se separa es 2-amino-5-[(N-bencil-N-metil)-amino]-benzonitrilo; p.f., 100-102°C con etanol.

328168

20 JUN 1960

Ejemplo 18

Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución de 18,6 g del material de partida 2,4,6-triamino-5-cloroquinazolina y 17,5 g de 3,4-diclorobenzaldehído, en 200 ml de etanol. Se enfría la solución, y se añade, con agitación, una solución de 9,9 g de borohidruro sódico en 150 ml de metanol, a 0-5°C. Tras media hora, la mezcla se calienta a ebullición, y luego se deja enfriar. El producto precipitado, 2,4-diamino-5-cloro-6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (3,4-diclorobencil)-amino $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -quinazolina, se recoge y recristaliza con etanol acuoso; p.f., 218-220°C.

Por el mismo método se preparan otros compuestos afines, partiendo de cantidades equivalentes del aldehído o cetal apropiados y del material de partida, como sigue:

<u>Aldehído o cetal</u>	<u>Compuesto de 2,4-diamino-5-cloroquinazolina</u>
benzaldehído	6-bencilamino; p.f., 187-189°C
Acetofenonadietilcetal	6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (alfa-metilbencil)-amino $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$
p-nitrobenzaldehído	6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (p-nitrobencil)-amino $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$
3,4-dicloroacetofenonadietilcetal	6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (3,4-dicloro-alfa-metilbencil)-amino $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$
2-tiofenoaldehído	6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (2-tienilmetil)-amino $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$
1-cloro-2-naftaldehído	6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (2-tienilmetil)-amino $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$
1-nitro-2-naftaldehído	6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (1-nitro-2-naftilmetil)-amino $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$

Ejemplo 19

a) Se disuelven junto 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (2-naftilmetil)-amino $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -quinazolina (31,5 g, 0,1 moles) y ácido 4,4'-metilén-bis-(3-hidroxi-2-naftoico) (19,4 g, 0,05 moles), en etanol al 96%, caliente, con agitación. La solución se agita y calienta en un baño de vapor de agua durante aproximadamente 10 min, y luego se enfría y deja reposar, si es necesario

328168

20



hasta la formación de un precipitado. El producto sólido deseado, la sal 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (2-naftilmetil)-amino $\left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -quinazolina, con medio peso fórmula de ácido 4,4'-metilén-bis-(3-hidroxi-2-naftoico), se recoge por filtración y se seca.

5 b) En vez del ácido 4,4'-metilén-bis-(3-hidroxi-2-naftoico) del anterior método a), se puede usar una cantidad equivalente de un ácido diferente, o sustancia formadora de sal, como sigue, para formar las correspondientes sales de 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (2-naftilmetil)-amino $\left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -quinazolina:

- 10 1) ácido 4,4'-bencilidén-bis-(3-hidroxi-2-naftoico)
 2) ácido 2,2'-dihidroxi-(1,1'-binaftaleno)-3,3'-dicarboxílico
 3) ácido 3,1'-dihidroxi-4,4'-metiléndi-2-naftoico
 4) ácido 3,6'-dihidroxi-4,5'-metiléndi-2-naftoico
 5) ácido 4,4'-metilén-bis- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 7-bromo-3-hidroxi-2-naftoico $\left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$
15 6) fluoresceína

Los ácidos naftoicos de 3), 4) y 5) se pueden preparar por métodos independientes, como sigue:

 3) Una suspensión de éster metílico del ácido 4-(clorometil)-3-hidroxi-2-naftoico (20 g) en 500 ml de
20 ácido acético glacial caliente, se añade a una solución caliente de 15 g de ácido 1-hidroxi-2-naftoico en 250 ml de ácido acético glacial. La mezcla se agita y calienta en un baño de vapor de agua, durante de 3, a 4 horas. Tras enfriar, el producto intermedio, éster 2-metílico del ácido 3,1'-di-
25 hidroxi-4,4'-metiléndi-2-naftoico, se recoge en forma de sólido, por filtración, y se lava con ácido acético glacial, y se seca a vacío, a 75°C; p.f., 253-256°C (desc.). El producto se disuelve en 0,5 litros de solución 1M de hidróxido
30 sódico, y la solución resultante se calienta en un baño de vapor de agua durante 2 horas. La mezcla de hidrólisis se



20 JUN 1955

filtra, el filtrado se vierte en un exceso de ácido clorhídrico diluido, y el producto ácido deseado, ácido 3,1'-dihidroxi-4,4'-metiléndi-2-naftoico, se recoge en forma sólida, por filtración. El producto, después de lavar con agua, 5
secar, y cristalizar con dimetilformamida-agua, funde a 255-256°C (desc.).

4) Análogamente se obtiene el correspondiente isómero ácido, ácido 3,6'-dihidroxi-4,5'-metiléndi-2-naftoico (p.f., 296-300°C), partiendo, sin embargo, de ácido 6-hidroxi-2-naftoico en vez de ácido 1-hidroxi-2-naftoico. 10

5) Una mezcla de ácido 7-bromo-3-hidroxi-2-naftoico (26,7 g), hidróxido sódico (6 g) y agua (700 ml) se calienta a 90°C en un baño de vapor de agua, y se añade solución de formaldehído al 40% (6ml, 0,075 moles), la solución resultante se agita durante 2 horas, y el producto sólido 15
que se separa al enfriar se recoge, se disuelve en agua caliente, se filtra, y se acidifica el filtrado. El producto ácido deseado que se separa, ácido 4,4'-metilén-bis-(7-bromo-3-hidroxi-2-naftoico), se recoge y se seca a vacío; p.f., 20
330-335°C (desc.).

En vez de la 2,4-diamino-6- $\left[\begin{array}{l} \text{2-naftilmetil-amino} \\ \text{quinazolina} \end{array} \right]$ del anterior método a), se puede usar una cantidad equivalente de cualquiera de las siguientes quinazolinas, para formar la correspondiente sal de quinazolina:

- 25 2,4-diamino-6-(2,4,6-trimetilbencilamino)-quinazolina
2,4-diamino-6-(3,4-diclorobencilamino)-quinazolina
2,4-diamino-6-(p-etoxibencilamino)-quinazolina
2,4-diamino-6-(p-clorobencilamino)-quinazolina
2,4-diamino-6-(o-metilbencilamino)-quinazolina
2,4-diamino-6-(p-metilbencilamino)-quinazolina
30 2,4-diamino-6-bencilaminoquinazolina

328 168

20 JUN 1964

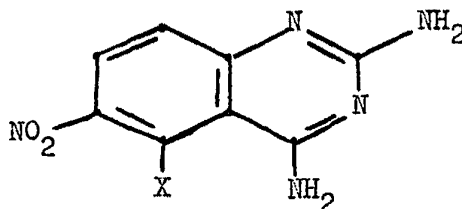


También por el mismo método, cualquiera de las quinazolininas últimamente mencionadas se puede hacer reaccionar con cualquiera de las sustancias formadoras de sal 1) a 6) para obtener sales útiles. Para los fines de la invención, se prefieren las bases libres de quinazolinina citadas en este ejemplo, y sus sales, por su significativa acción farmacológica del tipo antes descrito.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para producir 2,4,6-triaminoquinazolininas, que comprende someter a reducción una 2,4-diamino-6-nitroquinazolinina, que en forma de base libre tiene la fórmula:



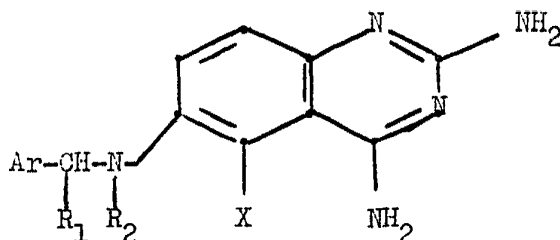
donde X es un átomo de hidrógeno o de cloro, o un grupo metilo, y aislar el producto en forma de base libre, o si se desea, como la correspondiente sal de adición de ácido.

2.- Procedimiento según el punto 1, en el que la reducción se efectúa mediante hidrógeno gaseoso y un catalizador metálico de hidrogenación.

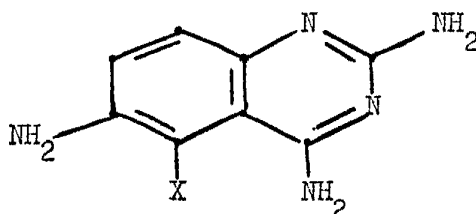


3.- Procedimiento según el punto 1, en el que la reducción se efectúa mediante una sal estannosa, en ácido mineral u orgánico.

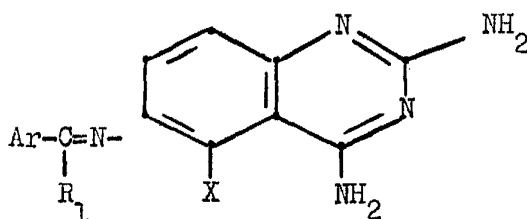
5 4.- Procedimiento para producir compuestos amínicos sustituidos, que en forma de base libre tienen la fórmula:



10 donde R_2 es hidrógeno, que comprende hacer reaccionar un aldehído de fórmula $Ar-CHO$, o un dialcoholo inferior-cetal de fórmula $Ar-C-(alcoholo inferior)=(O-alcoholo inferior)_2$ con una cantidad equivalente de una 2,4,6-triaminoquinazolina, de fórmula:



en un disolvente orgánico; someter a reducción el resultante compuesto de imina, de fórmula:



15 y recuperar el producto en forma de base libre, o, si se

328168 20 JUN



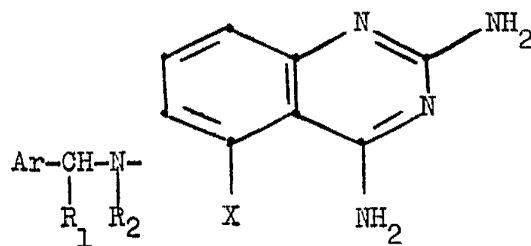
desea, en forma de la correspondiente sal de adición de ácido; donde X es un átomo de hidrógeno o de cloro, o un grupo metilo; R₁ representa hidrógeno o alcoholo inferior; y Ar significa un grupo fenilo, mono-, di- o tri-(alcoholo inferior)-fenilo, mono- o di-(halo)-fenilo, hidroxifenilo, mono-, di- o tri-(alcoxi inferior)-fenilo, carboxifenilo, carb-(alcoxi inferior)-fenilo, nitrofenilo, aminofenilo, mono- o di-(alcoholo inferior)-aminofenilo, o acetaminofenilo; un grupo naftilo, halonaftilo, hidroxinaftilo, nitro-
 5 naftilo, aminonaftilo o alcoxi inferior-naftilo; o un grupo furilo, tienilo o piridilo.
 10

5.- Procedimiento según el punto 4, en el que la reacción con el aldehído o cetal se efectúa a temperaturas comprendidas aproximadamente entre 60 y 120°C.

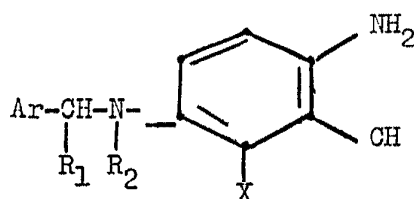
15 6.- Procedimiento según el punto 4, en el que la reducción se efectúa mediante hidrógeno gaseoso y un catalizador metálico de hidrogenación.

7.- Procedimiento según el punto 4, en el que la reducción se efectúa con un hidruro de metal alcalino, en un disolvente orgánico.
 20

8.- Procedimiento para producir compuestos metilámínicos, que en forma de base libre tienen la fórmula:



que comprende hacer reaccionar un 2-aminobenzonitrilo, de fórmula:



con cianamida o dicianidamida, y recuperar el producto en
 forma de base libre, o, si se desea, como la correspondiente
 sal de adición de ácido; donde X es un átomo de hidrógeno
 o de cloro, o un grupo metilo, R₁ y R₂ representan, cada
 5 una, hidrógeno o un alcoholo inferior; y Ar significa un
 grupo fenilo, mono-, di- o tri-(alcoholo inferior)-fenilo,
 mono- o di-(halo)-fenilo, hidroxifenilo, mono-, di- o
 tri-(alcoxi inferior)-fenilo, carboxifenilo, carb-(alcoxi
 inferior)-fenilo, nitrofenilo, aminofenilo, mono- o di-(al-
 10coholo inferior)-aminofenilo, o acetaminofenilo; un grupo
 naftilo, halonaftilo, hidroxinaftilo, nitronaftilo, amino-
 naftilo o alcoxi inferior-naftilo; o un grupo furilo, tie-
 nilo o piridilo.

9.- Procedimiento según el punto 8, en el que la
 15 reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte, y se
 emplea un exceso de la amida.

10.- Procedimiento para producir 2,4,6, triamino-
 quinazolininas".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
 20 tecede, y para los fines que se han especificado.

328168

20 JUN 1960



La presente Memoria consta de 34 hojas escritas
a máquina por una sola cara.

20 JUN 1960

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

RM